Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY
MAR 1939
LIBRARY

Aus dem Pharmakologischen Institut der Ruprecht-Karl-Universität
zu Heidelberg
Direktor: Professor Dr. F. Eichholtz

Ueber stabile und unstabile Stoffwechselfunktionen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

RUPRECHT-KARL-UNIVERSITÄT
ZU HEIDELBERG

vorgelegt von

Ernst Schukraft

Heidelberg 1938

Druck: Heidelberger Gutenberg-Druckerei G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

Der Referent: Prof. Dr. Eichholtz
Der Dekan: Prof. Dr. Runge

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Es ist bekannt, daß der Tierkörper gewisse Funktionen mit bemerkenswerter Zähigkeit auf einen Mittelwert einreguliert. In der aktuellen Reaktion des Blutes, seiner Isotonie, Isoionie finden sich Abweichungen von diesem Mittelwert nur unter extremen Bedingungen.

Von den chemischen Bausteinen dieses Tierkörpers indessen nimmt man ganz allgemein an, daß sie nicht nur einem fortwährenden Aufbau und Abbau, sondern auch einem ununterbrochenen Umbau unterliegen, daß sie miteinander aufs Engste verbunden sind, daß sie — nach Analogie von Kettenreaktionen — miteinander und nacheinander in das Getriebe des Stoffwechsels und der Stoffwechselveränderungen hineingezogen werden. Dieser Gedanke, daß im physiologischen Geschehen alles mit allem in Beziehung stehe, alles gleichzeitig miteinander reagieren müsse, um der Ganzheitsidee der biologischen Erscheinung zu dienen, hat viele glückliche Entdeckungen, aber auch manche irrigen Ansichten über die Vorgänge im Organismus zur Folge gehabt. In einer vorausgehenden Arbeit wurde die weitgehende Stabilität der verschiedenen Stoffwechselvorgänge gegenüber Veränderungen des Wachstums fesgestellt (Reis und Kluge[1]). Es soll nunmehr über die Stabilität gegenüber anderen Eingriffen berichtet werden.

Wir haben ausdrücklich einige Vorgänge herausgegriffen, die nach der üblichen Darstellung als besonders empfindlich gelten:

Kolloidchemische Veränderungen der Plasmakolloide sind der wesentliche Gegenstand der serologischen Forschung. Eine erhöhte Labilität dieser Kolloide scheint eine gewöhnliche Folge von pathologischen und therapeutischen Eingriffen zu sein.

Daraus hat man geschlossen, daß auch die Eiweißkörper der Gewebe ebenso leicht kolloidchemischen Veränderungen unterworfen sind, ja, daß „die kolloide Sonderart dem Ganzen sowie

---

[1] A. Reis u. L. Kluge, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 181, 285, 1936.

den Teilen das charakteristische Gepräge gibt, daß schon die normale Zellfunktion Abweichungen des Kolloidzustandes im Ausmaß des Physiologischen mit sich bringt, daß Krankheit zu weiteren Aenderungen des kolloiden Zellverhaltens führt" (Schade[2]). In einer solchen allgemeinen Fassung werden Ansprüche erhoben, die auch für andere Teilfunktionen des Tierkörpers, seinem Mineralstoffwechsel, seinen hormonalen und katalytischen Vorgängen mit gleichem Recht angesprochen worden sind.

Der besondere Anspruch, daß die Labilität der Kolloide das beherrschende Merkmal des biologischen Vorganges darstellt, ist letzten Endes auf einige auffallende Erscheinungen bei kolloiden Stoffen im Reagenzglase und bei der serologischen Analyse des Blutes zurückzuführen.

Die groben Veränderungen, die man im Reagenzglase bei der Einwirkung von Salzen, Säuren und Basen auf Eiweißkörper — und in Parallele dazu — bei der Einwirkung auf isolierte Gewebe wie rote Blutkörperchen, Seeigeleier, glatte und quergestreifte Muskulatur erhält, haben zu der Entdeckung der Hofmeisterschen Reihe geführt und zu der Annahme, daß solche Kolloidveränderungen nunmehr auch der therapeutischen Wirkung dieser Stoffe zugrunde lägen.

Hierbei dachte man besonders an die antiphlogistische und antiödematöse Wirkung von Calcium sowie an seinen Antagonismus gegenüber anderen Mineralsalzen. In dieser Richtung vermutete man auch die Wirkung der Jodsalze. Das alles schien mit dem gleichen einfachen Mechanismus zusammenzuhängen.

Unzweifelhaft ist in einigen Fällen der Beweis gelungen, daß die Beobachtung im Reagenzglase oder an isolierten Organen sich auch auf das ganze Tier übertragen läßt. So sind z. B. die Beziehungen gewisser serologischer Reaktionen zur Blutgerinnung heute unbestritten. Auch besteht kein Zweifel, daß man mit Hilfe solcher Kolloidreaktionen einen tiefen Einblick in das normale und pathologische Geschehen erhalten kann.

---

[2] H. Schade, Die physikal. Chemie in der inneren Medizin. 78 (1921.)

Fragt man dagegen, welche Beweise dafür vorliegen, daß die Eiweißkörper der Gewebe ebenso leicht solchen kolloidchemischen Veränderungen unterworfen sind, so war bisher allein der Versuch von Hashimoto und Pick[3] anzuführen. Dieser Versuch ist nicht unwidersprochen geblieben.

Seitdem man weiß, daß viele Erscheinungen im Reagenzglase in stürmischer Weise vor sich gehen, im lebenden Tier dagegen überhaupt nicht oder nur in bescheidenem Maße ablaufen, wird man nach besseren Beweisen für die kolloidchemische Wirkung der Medikamente suchen müssen.

Wir haben infolgedessen die Wirkung von Mineralsalzen und Hormonen auf den Kolloidzustand der Sarkomeiweißkörper untersucht. Die von uns angewandte Methode zur Bestimmung des wasserlöslichen Anteils der Eiweißkörper ist eingehend von Szendrö, Schleicher und Kluge[4] beschrieben worden. Die Bestimmung erfolgte bei einem pH von 5,5.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in folgenden Tabellen zusammengestellt.

Zahl der Versuche	Mittleres Gew. der Tiere	Unters. Mineralsalz	Dosis	Mittlerer N-Wert in mg %		
				Kontroll-tumor	nach ½ Stunde	nach 1 Stunde
4	137	NACl	1/5 letal	277	275	270
3	160	KCl	1/5 letal	250	245	238
2	190	$MgCl_2$	1/5 letal	265	262	264
2	170	$CaCl_2$	1/5 letal	355	343	343
4	145	NaJ	1/5 letal	253	255	251
2	130	NaJ	2/5 letal	213	212	220
3	127	NaJ	3/5 letal	263	258	263
3	130	KJ	1/5 letal	225	229	227
2	145	$MgSO_4$	1/5 letal	238	238	236

[3] M. Hashimoto und E. Pick, Arch. für exper. Path. u. Pharm. 76, 89 (1914).

[4] P. Sendrö, E. Schleicher u. L. Kluge, Biochem. Z. 276, 331 (1935).

Zahl der Versuche	Mittleres Gew. der Tiere	Unters. Hormon	Dosis	Mittlerer N-Wert in mg %		
				Kontroll-tumor	nach ½ Stunde	nach 1 Stunde
3	133	Suprarenin	1 ccm	257	267	268
2	135	Thyroxin	2 mg	208	210	206
3	103	Prolan	50 E	191	190	185
2	150	Hypophysin	1 E	231	233	233
2	115	Insulin	5 E	208	217	215

In keinem Falle sind daher nach Injektion stark wirksamer Dosen von Mineralsalzen und Hormonen — mit unserer Methode gemessen — kolloidchemische Veränderungen der Gewebseiweißkörper nachzuweisen.

Auch der Stoffwechsel der Phosphate gilt nach den vorliegenden Untersuchungen als besonders labil. So sollen die Umsetzungen des Lactacidogens durch das Spiel und Gegenspiel der Ionen reguliert werden (Embden und Lenhartz[5]). Aehnlich empfindlich soll der Phosphatstoffwechsel gegen Insulin, Adrenalin und Thyroxin sein.

Für Insulin-Adrenalin geht man dabei von der Theorie aus, daß der Abbau und Aufbau im Kohlehydratstoffwechsel über Phosphorsäureester vom Typ des Lactacidogens verläuft und daß durch Spaltung und Veresterung Aenderungen im Gehalt an anorganischen Phosphaten eintreten, verbunden mit verändertem Gehalt an Lactacidogen, Pyrophosphat und Phosphagen. In der Tat lassen sich solche Veränderungen nach Insulin unter extremen Bedingungen überzeugend nachweisen, besonders im Blut pankreas-diabetischer Hunde (Kerr[6]). Auch bei der Analyse der Muskulatur finden sich die entsprechenden Veränderungen (Nakamura[7]), die bei splanchektomierten Tieren noch deutlicher werden, bei denen keine reflektorische Adrenalinausschüttung mehr erfolgen kann.

Während die Insulinwirkung von den meisten Autoren in demselben Sinne aufgefaßt wird, besteht über Adrenalin keine

[5] Embden u. Lenhartz, Hoppe-Seylers Z. für physiol. Chem. 134, 243 (1924).

[6] St. E. Kerr, J. of biol. Chem. 78, 35 (1928).

[7] H. Nakamura, Mitt. med. Akad. Kioto 5, 445/506 (1931).

einheitliche Meinung. Auf der einen Seite wird eine Vermehrung des Lactacidogens im Gewebe (Cori [8]), auf der anderen eine Verminderung beschrieben (Nakamura [7]). Ebenso wird der Gehalt des Blutes an organischen Phosphaten vermindert (Heubner [9], Nakamura [7]), erreicht aber frühestens zwei Stunden nach der Injektion eine Vermehrung geringen Grades (Vollmer [10]). Zuletzt wird als typische Adrenalinwirkung eine Vermehrung der Pyrophosphate beschrieben (Winokurow und Epstein [11]), Nakamura [7]).

Was zuletzt die Schilddrüsenwirkung angeht, so wird als besonders auffälliger Befund ein Versagen der Lactacidogen-Synthese im Muskelbrei schilddrüsenvergifteter Tiere beschrieben (Irvine und Deuticke [12]).

Auch unter vielen anderen Bedingungen, bei der Arbeit, in Narkose u. a. werden Veränderungen des Phosphatgehalts beschrieben. Damit einher gehen in vielen Fällen Schwankungen im Phosphatasegehalt.

Mit der Methode der multiplen Tumoren (Eichholtz) lassen sich diese Angaben für das normale Tier mit besonderer Genauigkeit nachprüfen. Wir haben derartige Versuche für die wichtigsten Mineralsalze und Hormone durchgeführt.

Zahl der Vers.	Mittl. Gewicht der Tiere	Unters. Mineralsalz	Dosis	Mittlerer Wert an anorg. Phosphat in mg %			Mittlerer Wert an organ. Phosphat in mg %		
				Kontr.-tumor	nach ½ Std.	nach 1 Std.	Kontr.-tumor	nach ½ Std.	nach 1 Std.
1	140	$CaCl_2$	1/5 let.	41,3	38,6	39,7	43,0	41,7	40,8
2	235	NaCl	1/5 let.	35,8	34,2	35,7	33,6	32,9	31,1
2	155	KCl	1/5 let.	38,1	37,8	39,0	27,0	25,2	27,6
2	150	$MgCl_2$	1/5 let.	40,3	41,3	39,3	30,9	30,3	31,8

8 C. F. Cori u. G. T. Cori, J. of biol. Chem. 94, 581 (1931).

9 Heubner, Handb. d. norm. u. path. Phys. XVI 2 1436 (1931).

10 H. Vollmer, Bioch. Z. 140, 413 (1923).

11 S. J. Winokurow u. S. F. Epstein, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 161, 669—73, (1931).

12 L. Irvine u. H. J. Deuticke, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 24, 559 (1927).

Zahl der Vers.	Mittl. Gewicht der Tiere	Unters. Hormon	Dosis	Mittlerer Wert an anorg. Phosphat in mg%			Mittlerer Wert an organ. Phosphat in mg%		
				Kontr.-tumor	nach $^1/_2$ Std.	nach 1 Std.	Kontr.-tumor	nach $^1/_2$ Std.	nach 1 Std.
5	148	Insulin	$^1/_5$ let.	41,3	40,3	38,9	36,9	39,4	36,6

Zahl der Vers.	Mittl. Gewicht der Tiere	Unters. Hormon	Dosis	Mittlerer Wert an anorg. Phosphat in mg%			Mittlerer Wert an organ. Phosphat in mg%		
				Kontr.-tumor	nach 1 Std.	nach 2 Std.	Kontr. tumor	nach 1 Std.	nach 2 Std.
3	163	Thyroxin	0,13 ccm	42,8	42,7	41,5	15,5	17,4	13,5
1	180	Suprarenin	0,18 ccm	45,0	44,5	44,7	21,9	20,0	18,9
1	140	Hypophysin	0,14 ccm	37,1	37,5	38,2	33,0	30,5	31,5

Aus diesen Versuchen ergibt sich ebenso eine auffallende Stabilität des Phosphatstoffwechsels im Sarkomgewebe. Unzweifelhaft laufen hier ähnliche Vorgänge ab, wie im Blut oder in anderen Geweben. Aber durch die Selbstregulation des Sarkomstoffwechsels wird anscheinend jede Abweichung sofort wieder auf den Mittelwert zurückgeführt.

Diese Selbstregulation des Sarkomstoffwechsels, die im Vorhergehenden für den Kolloidzustand der Eiweißkörper sowie für den Phosphatstoffwechsel beschrieben wurde, erhält erst dadurch ihre besondere Bedeutung, daß andere Teilfunktionen des Stoffwechsels nicht mit gleicher Zähigkeit einreguliert werden.

So hat sich der Glutathionstoffwechsel (Klotz[18]) einerseits, der Harnsäurestoffwechsel andererseits (unveröffentlichte Versuche) als besonders labil erwiesen.

Zusammenfassung

1. Der Kolloidzustand der Sarkomeiweißkörper bei der weißen Ratte wird durch Vorbehandlung dieser Tiere mit Mineralsalzen und Hormonen nicht meßbar verändert.

[18] R. Klotz.

2. Das gleiche gilt für den Gehalt dieser Sarkome an anorganischen und organischen Phosphaten.
3. Gegenüber diesen stabilen Funktionen des Sarkomstoffwechsels werden andere Teilprozesse wie Glutathion- und Harnsäurestoffwechsel frühzeitig beeinflußt.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen,

Herrn Professor Dr. Fr. Eichholtz

für die gütige Ueberlassung des Themas meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 17. Oktober 1911 wurde ich als Sohn des Metzgermeisters Ernst Schukraft in Mannheim geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich 1922 in die Tulla-Oberrealschule Mannheim über. Nach bestandener Reifeprüfung im Frühjahr 1931 entschloß ich mich zum Studium der Medizin an der Universität Heidelberg, wo ich nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung ablegte. Dann studierte ich an der Universität in Königsberg und kam im Winter-Semester 1934/35 wieder zurück. Im Herbst 1936 bestand ich in Heidelberg das ärztliche Examen.

Ernst Schukraft.